

TEMAS DE ACTUALIDAD

Medicina regenerativa y enfermedades cardiovasculares: Terapia con células madre**Regenerative medicine and cardiovascular diseases: stem cell therapy****Ayala Lugo A**

Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS, Brasil
Departamento de Genética. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Asunción (IICS/UNA)
Laboratório de Embriologia e Diferenciação celular. Centro de Pesquisas. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil

RESUMEN

La medicina regenerativa es un campo interdisciplinario emergente, que busca reparar, reemplazar y regenerar células, tejidos y órganos, con la finalidad de restaurar la pérdida de su función. Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en el mundo y la posibilidad de regeneración cardíaca vía terapia celular con células madre ha despertado gran interés en la medicina actual. El propósito de este artículo es presentar una breve descripción de las aplicaciones de las células madre en la medicina cardiovascular y resumir los actuales avances clínicos en este campo.

Palabras claves: Células madre, medicina regenerativa terapia celular, enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Regenerative medicine is an emerging interdisciplinary field focuses on the repair, replacement or regeneration of cells tissues or organs to restore impaired function. Cardiovascular diseases remain one of the greatest causes of death in the world and the notion of cardiac regeneration via stem cell therapy has triggered a great interest in medicine. The purpose of this article is presents a brief overview of stem cells applications in cardiovascular medicine and summarize the current clinical advances in this field.

Keywords: Stem cells, regenerative medicine, stem cell therapy, cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

Medicina regenerativa es un campo interdisciplinario que busca reparar, reemplazar o regenerar las células, tejidos u órganos que hayan perdido su función normal. La idea de "regenerar" tejidos no es nueva en medicina y ha sido ampliamente utilizada desde hace más de 50 años con el trasplante de médula ósea. Su finalidad no es solamente "reemplazar", sino también recuperar la funcionalidad perdida ya sea proporcionando elementos necesarios para "reparar" *in vivo*, y/o estimulando la capacidad de regeneración intrínseca del propio organismo. Usa como herramientas una combinación de varios aspectos tecnológicos, como el uso de células madre, moléculas solubles e ingeniería genética y tecidual (1).

Durante el transcurso de la vida los tejidos sufren pequeñas lesiones cuya recuperación implica la proliferación y/o el reclutamiento de células que sean capaces de restaurar su forma y función normal. Las células que tengan esa capacidad deben, por lo tanto, conservar un tipo de "memoria" que permita el proceso complejo que significa desarrollar nuevas células y tejidos. Estas células encargadas tanto de regenerar los órganos como de la homeostasis celular se definen como Células Madre, Células Troncales o *Stem Cells*.

CÉLULAS MADRE

Las células madre (CM) son definidas como células con capacidad de auto renovación (capaces de dividirse indefinidamente) y con capacidad de diferenciación (capaces de originar varios tejidos o linajes celulares). Originalmente, estas células fueron clasificadas de acuerdo a

***Autor Correspondiente:** Dra. Ana Ayala Lugo
Email: ana_2552@yahoo.com

su potencial de diferenciación (o plasticidad) en: totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Son consideradas totipotentes las CM capaces de originar cualquier tipo celular proveniente de las tres capas germinativas (endodermo, mesodermo y ectodermo) siendo capaces de formar un organismo funcional completo, desde que sean colocadas en un contexto adecuado. En un sentido estricto, solo los estadios iniciales del cigoto constituirían CM totipotentes. Las CM embrionarias, que derivan de la masa interna del blastocisto, son consideradas como pluripotentes porque son capaces de originar cualquier tipo de tejido, a excepción de la placenta y las membranas ovulares (por lo cual no son capaces de originar un nuevo individuo) y las CM propias de cada órgano son multipotentes porque aunque presentan diferentes grados de plasticidad ya están comprometidas con la diferenciación celular (2). Otro tipo de clasificación, tomando en cuenta su origen, es: CM embrionarias y CM adultas. El término "adultas" probablemente no sea totalmente apropiado para definirlas, ya que las CM del cordón umbilical se encuentran dentro de esta clasificación, siendo quizás el término más apropiado el de CM somáticas. Sin embargo, por ser el término "adultas" más generalizado y reconocido actualmente, será utilizado en este artículo.

CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Como se mencionó anteriormente, las CM embrionarias son obtenidas a partir de la masa celular interna del blastocisto, en estado pre-implantatorio. CM embrionarias de ratones, han sido utilizadas desde hace más de 20 años, y solo hasta 1998, investigadores americanos consiguieron caracterizar, cultivar y aislar CM embrionarias humanas capaces de originar indefinidamente cualquier tejido, inclusive células germinales (oocitos y espermatozoides) (3-5).

Las CM embrionarias han despertado gran interés, tanto en la comunidad científica como en la población en general, por ser una perspectiva terapéutica de enfermedades que son incurables hoy en día (como algunas enfermedades neurodegenerativas). Sin embargo, las CM embrionarias presentan grandes limitaciones biológicas que deben ser superadas antes de ser consideradas como una terapia, entre ellas, el desarrollo de teratomas y teratocarcinomas en ensayos preclínicos, el hecho de que su trasplante se produciría entre individuos inmunológicamente diferentes, teniendo como consecuencia el uso de terapia inmunosupresora y las implicancias éticas, legales y morales que significa el uso de embriones humanos congelados. Con respecto a las perspectivas de uso en investigación se encuentran la transferencia nuclear con fines terapéuticos (clonación terapéutica) y el mayor entendimiento y descubrimiento de los factores genéticos y ambientales que actúan durante el desarrollo embrionario humano.

CÉLULAS MADRE ADULTAS

Las células madre adultas son el "conjunto" propio de CM de cada órgano y que es responsable por la homeostasis celular. Cuando ocurre un daño celular mayor, éstas CM adultas "aparentemente" no son capaces de reparar y regenerar el tejido lesionado, dando origen a la hipótesis de la existencia de fuentes externas a partir de las cuales las CM podrían ser movilizadas y direccionadas hacia el tejido lesionado para regenerarlo, siendo quizás la médula ósea la fuente principal de células.

CÉLULAS MADRE DE MEDULA OSEA

La médula ósea se compone de varios tipos celulares con funciones y fenotipos diferentes. Las CM de la médula ósea incluyen: CM hematopoyéticas y CM mesenquimales.

Las CM hematopoyéticas dan origen a las células sanguíneas y pueden ser aisladas e identificadas por la presencia de marcadores celulares, como CD34 y CD133 (6); mientras que las CM mesenquimales son precursoras de células de tejidos mesenquimales no hematopoyéticos, como condrocitos, miocitos, adipocitos y fibroblastos; éstas pueden ser aisladas y expandidas en medios de cultivo gracias a su propiedad de adhesión y proliferación clonal *in vitro* (7).

Debido a su fácil obtención y por constituirse en una posibilidad de trasplante autólogo (evitando problemas de rechazo) la médula ósea ha ganado atención como una fuente de células para trasplante. Estas pueden ser trasplantadas en su totalidad (como médula ósea no fraccionada) o como una subpoblación de células bien definidas por marcadores celulares (solo células CD34 por ejemplo). En el caso de la insuficiencia cardíaca, además de la inyección directa de las células madre en la lesión, existe también la posibilidad de aumentar el número de estas en la circulación sanguínea, en respuesta a citocinas y factores de crecimiento que producen su movilización y migración hacia el tejido lesionado. Estudios en animales (8) han obtenido resultados alentadores con este tipo de abordaje utilizando el factor estimulador de colonias de granulocitos (*granulocyte colony stimulating factor G-CSF*) entre otros.

CELULAS MADRE Y REPARACION CARDIACA

Aunque grandes avances terapéuticos han sido alcanzados en los últimos 30 años, la insuficiencia cardíaca continua siendo una de la principales causas de morbi-mortalidad cardiovascular en el mundo (9). Este hecho se debe principalmente a que las estrategias de tratamiento son predominantemente de carácter paliativo, muchas veces neutralizando apenas las consecuencias tardías donde el trasplante de corazón es la única opción terapéutica efectiva para pacientes con enfermedades cardíacas severas.

En el caso de la insuficiencia cardíaca existe una pérdida de elementos críticos para el miocardio, como células endoteliales, células musculares lisas y cardiomiocitos. Las investigaciones actuales en este campo, están enfocadas en el trasplante de nuevas células con la esperanza de reponer estos elementos y mejorar la función perdida. Desde el punto de vista experimental, varios estudios ya testaron el uso de diversos tipos de células madre en diferentes modelos de lesión miocárdica. Entre los tipos de células utilizados se encuentran mioblastos esqueléticos, células no purificadas de la médula ósea, cardiomiocitos fetales, células madre mesenquimales y células pluripotentes embrionarias (10).

El mecanismo por el cual las células madre actúan en la reparación del miocardio infartado continúa siendo un tema controversial. Datos obtenidos de modelos animales indican que tanto la médula ósea no fraccionada como diferentes subpoblaciones de ella (CM mesenquimales, células mononucleares y células progenitoras endoteliales) pueden "transdiferenciarse" en cardiomiocitos y células vasculares, tanto *in vivo* como *in vitro* (11). Otro mecanismo por el cual las células de MO transplantadas podrían reparar el tejido lesionado es por efectos parácrinos, es decir, secretando factores de crecimiento y citoquinas, cuyo mecanismo de acción sería sobre los miocitos remanentes post-isquemia, facilitando la migración de las propias células madre al lugar de la lesión, o reclutándolas de alguna fuente externa (12). Aun así, mas investigaciones para definir el mecanismo de acción mediante el cual las CM actúan en el miocardio lesionado están siendo realizados.

En cuanto a terapia con CM, el primer ensayo clínico para enfermedades cardiovasculares fue realizado 5 años atrás y desde entonces varios estudios clínicos de fase I y de pequeño porte, fueron implementados con resultados iniciales prometedores. Meta-análisis, revisiones sistemáticas de la literatura y estudios posteriores sugieren que el trasplante de CM de médula ósea en pacientes con infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca crónica es segura pero con efectos benéficos modestos en cuanto a parámetros fisiológicos y anatómicos relevantes como fracción de eyección, tamaño del infarto y volumen sistólico y que el beneficio obtenido observado es delimitado al área de infarto, donde las estrategias terapéuticas actuales se demuestran efectivas (13).

CONCLUSIÓN

Los resultados observados en los ensayos preclínicos con células madre en el infarto agudo del miocardio (IAM), provocaron grandes expectativas que llevaron a acelerar el comienzo de ensayos clínicos de fase I en pacientes. A pesar de que hasta hoy se han publicado varios estudios clínicos, los resultados de la terapia celular son inconclusos en cuanto a su eficacia, ubicándola en una encrucijada y quizás siendo su futuro, paradójicamente, volver al comienzo, donde preguntas sobre la biología básica de las CM, del miocardio normal y enfermo, del microambiente de las CM propias del corazón, tengan que ser respondidas para poder dar un paso adelante en el desarrollo de nuevos protocolos clínicos (14). Otros campos en esta área, deben también ser mejor estudiados, como la ingeniería de tejidos y el uso de biomateriales que sirvan de soporte para estas células.

Con respecto al uso de las CM para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, aún quedan algunas cuestiones técnicas a investigar como: cuál es la mejor ruta de administración de las CM?, cuál es la dosis efectiva para conseguir la regeneración del miocardio? Cual es el momento exacto de la terapia post-isquemia? cuál es el mejor tipo de CM a ser administrado? cuál es el mejor paciente a ser transplantado? Cual es el mejor donador?. Las perspectivas de investigación en este campo orientan a buscar la respuesta a estas preguntas con el objetivo de desarrollar protocolos preclínicos y clínicos de largo plazo y más efectivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenwood HL, Singer PA, Downey GP, Martin DK, Thorsteinsdottir H, Daar AS. Regenerative medicine and the developing world. *PLoS Med.* 2006 3(9): e381.
2. Grenier G, Rudnicki MA. *Stem Cells*. Springer (NY): Wobus A and Boheler K editors; 2006.
3. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocyst. *Science* 1998; 282: 1145-7.
4. Shambloott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, *et al.* Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95(23):13726-31.
5. Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggan K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 2004; 427(148):154.

6. Balsam LB, Robbins RC. Haematopoietic stem cells and repair of the ischaemic heart. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(6):483-92.
7. Wang XJ, Li QP. The roles of mesenchymal stem cells (MSCs) therapy in ischemic heart disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 359(2):189-93.
8. Ieishi K, Nomura M, Kawano T, Fujimoto S, Ikefuji H, Noda Y, et al. The effect of G-CSF in a myocardial ischemia reperfusion model rat. *J Med Invest* 2007; 54(1-2):177-83.
9. Rohde LE, Clausell N, Ribeiro JP, Goldraich L, Netto R, William Dec G, et al. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol* 2005;102(1):71-7.
10. Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol* 2005; 23(7):845-56.
11. Hattan N, Kawaguchi H, Ando K, Kuwabara E, Fujita J, Murata M, et al. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. *Cardiovasc Res.* 2005;65(2):334-44.
12. Xu M, Uemura R, Dai Y, Wang Y, Pasha Z, Ashraf M. In vitro and in vivo effects of bone marrow stem cells on cardiac structure and function. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(2):441-8.
13. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):989-97.
14. Nadal-Ginard B, Fuster V. Myocardial cell therapy at the crossroads. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(1):1.